

# Lääkejäämät jätevedessä

Emma Ojanen

LuK-tutkielma

Biologian tutkinto-ohjelma

Oulun yliopisto

Marraskuu 2020

## Sisällysluettelo

Tiivistelmä	2
1 Johdanto	3
2 Jäteveden puhdistus	6
3 Ympäristössä yleisimmin esiintyvät lääkejäämät ja niiden ekologiset vaikutukset	8
3.1 Sukupuolihormonit	8
3.1.1 Estrogeenit	9
3.1.2 Progestiinit	11
3.1.3 Androgeenit	12
3.2 Antibiootit	12
3.3 Tulehduskipulääkkeet	14
3.4 Karbamatsepiini ja bentsodiatsepiinit	15
4 Pohdinta	17
5 Lähteet	19

## **Tiivistelmä**

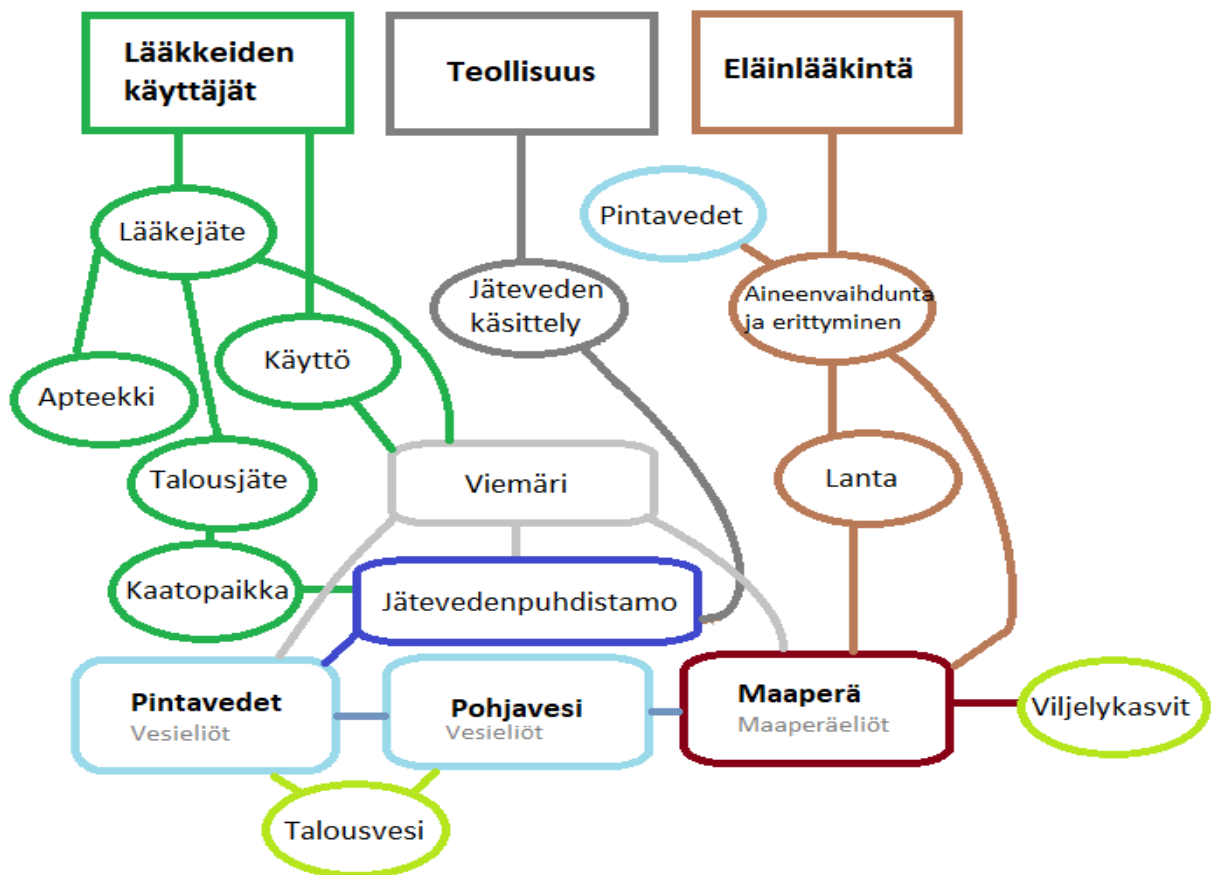
Lääkkeiden käyttö lisääntyy jatkuvasti, mikä lisää myös lääkepäästöjä ympäristöön. Lääkeaineita joutuu viemäriin, kun ne poistuvat käytön jälkeen ihmisten ja eläinten elimistöistä, tai jos lääkkeitä hävitetään virheellisesti viemäriin. Jätevedeen tulee lääkepäästöjä myös teollisuudesta. Lääkeaineet kuormittavat jätevedenpuhdistamoita, eikä niitä saada nykyisin käytössä olevilla puhdistusprosesseilla kokonaan puhdistettua jätevedestä, joten osa päätyy vesistöön. Lääkeaineiden parempaan poistamiseen jätevedestä on kehitetty uusia menetelmiä, mutta kustannukset jarruttavat niiden käyttöönottoa.

Lääkeaineet ovat haitallisia ympäristölle. Sukupuolihormonit häiritsevät kalojen lisääntymistoimintaa, mielialalääkkeet vaikuttavat niiden käyttäytymiseen, antibiootit tappavat luonnon mikrobeja ja aiheuttavat antibioottiresistenssiä, ja tulehduskipulääkkeet voivat olla vesieliöille tappavan myrkyllisiä. Lääkeaineet vaikuttavat vesiekosysteemissä kokonaisuun ravintoverkkoihin, ja uhkaavat näin ekosysteemin tasapainoa.

Jäteveden puhdistusprosesseja tulisi kehittää paremmin lääkeaineiden puhdistamiseen soveltuviksi. Lääkeaineiden poistamiselle jätevedestä ei tällä hetkellä ole jätevedenpuhdistamoiden ympäristöluvissa erikseen velvoitetta. EU-lainsäädäntöön ollaan kuitenkin lisäämässä raja-arvot tiettyjen lääkeaineiden puhdistumille. Lääkejäämien määrää jätevedessä voitaisiin vähentää myös edistämällä lääkkeiden rationaalista käyttöä, karsimalla turhia ja päällekkäisiä lääkityksiä sekä valistamalla ihmisiä lääkkeiden oikeaoppisesta hävittämisestä.

## 1 Johdanto

Lääkkeiden käyttö on lisääntynyt voimakkaasti väestön ikääntyessä ja lääkehoitojen kehittyessä (OECD, 2019), mikä lisää myös lääkepäästöjä ympäristöön (Nystén ym., 2019). Lääkeaineita voi tulla yksittäiselle jätevedenpuhdistamolle jopa kymmeniä kilogrammoja vuorokaudessa. Kaikkia lääkejäämiä ei saada poistettua jätevedestä, vaan osa niistä päätyy puhdistetun jäteveden mukana vesistöön, jossa ne voivat olla haitallisia ekosysteemille. Lääkejäämiä tulee jäteveteen lääkkeiden käytön myötä sairaaloista ja hoitolaitoksista sekä kotitalouksista, ja päästöinä teollisuuslaitoksista. Ihmisten käyttämät lääkeaineet poistuvat elimistöstä virtsan ja ulosteen mukana sellaisenaan tai lääkeaineiden metaboliatuotteina (Mlunguza ym., 2019). Kotitalouksien käyttämättömät lääkkeet voivat päätyä viemäriin, kotitalousjätteen mukana kaatopaikalle, tai oikeaoppisesti apteekin kautta hävitettäväksi (Nystén ym., 2019). Kaikista Suomen apteekeista lääkejätteet kuljetetaan Riihimäelle Fortum Recycling and Waste Solutions –yhtiön jätelaitokselle poltettavaksi (Hyvönen, 2016; Fortum Oyj, 2017). Lääkeaineiden reitit jäteveteen ja ympäristöön on esitetty kuvaajassa 1.



Kuvaaja 1. Lääkeaineiden kulkeutumisreitit ympäristöön (Nystén ym., 2019).

Jätevedestä saadaan puhdistettua yksittäisiä lääkeaineita puhdistusprosessista ja lääkeaineesta riippuen joko hyvin pieni osa tai lähes kaikki (Lindholm-Lehto ym., 2015). Jäteveden puhdistusprosessi on alun perin kehitetty poistamaan vedestä pääasiassa muita aineita kuin lääkkeitä, esimerkiksi taudinaiheuttajia, ravinteita, metalleja sekä kasvi- ja tuholaismyrkkijä (Jjemba, 2008). Lääkkeiden käyttö sekä tietoisuus ympäristön lääkeainejäämien haitoista on lisääntynyt merkittävästi, joten käytössä olevat puhdistusmenetelmät eivät enää sovellu nykyajan tarpeisiin riittävän hyvin. Suomessa on yli 500 kunnallista jätevedenpuhdistamo, ja niistä 20 prosenttia puhdistaa yli 10 000 ihmisen jätevedet (Välitalo ym., 2016). Jätevedenpuhdistamo tarvitsee ympäristöluvan, jos se puhdistaa yli 100 ihmisen jätevedet (Ympäristönsuojelulaki Liite 1). Viemäriverkostoon kuulumattoman kiinteistön omistajan on lain mukaan huolehdittava talousjätevetensä käsittelystä.

Jäteveteen joutuvat lääkeaineet ovat ennen kaikkea ympäristöriski. Esimerkiksi sukupuolihormonit aiheuttavat kaloilla lisääntymistoiminnan häiriöitä (Lange ym., 2011), ja mielialalääkkeet vaikuttavat niiden käyttäytymiseen (Brodin ym., 2013). Lääkeaineet voivat vaikuttaa koko vesiekosysteemin ravintoverkkoon vähentämällä yhden trofiatason eliöiden, kuten planktonin määrää vedessä (Tian ym., 2019). Antibioottien joutuminen ympäristöön on uhka myös ihmisille, sillä se lisää bakteerien antibioottiresistenssiä vaikeuttaen infektioiden hoitoa (Karkman & Virta, 2017). Lannoitteena käytettävän jätevesilietteen mukana lääkeaineita päätyy myös maaperään, jolloin lietteessä olevat lääkeaineet ovat vaaraksi maaperäeliöille (Nystén ym., 2019). Lääkeaineita päätyy kuvassa 1 kuvattuja reittejä pitkin myös talousveteen ja viljelykasveihin, mutta tällä hetkellä määrät on arvioitu Suomessa niin pieniksi, ettei siitä ole merkittävää haittaa ihmisille.

Lääkeaineiden päätymistä ympäristöön voidaan vähentää kehittämällä jäteveden puhdistusmekanismeja sekä vaikuttamalla lääkkeiden käyttöön (Nystén ym., 2019). Lääkeaineiden päätymistä jätevedenpuhdistamolle voidaan vähentää jo hoitolaitoksissa ja lääketehtaissa jäteveden esikäsittelyn avulla. Esimerkiksi Rinnekoti-säätiöllä on Espoossa oma jätevedenpuhdistamo, jossa puhdistetaan säätiön kiinteistöissä muodostuva jätevesi (Vieno, 2014). Lääkeaineiden ja muiden ympäristölle haitallisten orgaanisten aineiden poistamiseen jätevedenpuhdistamolla on kehitetty menetelmiä, joita esitellään myöhemmin tutkielmassa. Lääkkeiden käytössä tulisi suosia mahdollisuuksien mukaan ympäristöystävällisempiä ja kestävämmiin tuotettuja lääkkeitä (Nystén ym., 2019). Tässä auttaisi lääkeaineiden

ympäristöluokittelujärjestelmän laatiminen, mikä on tehty jo muun muassa Ruotsissa ja Norjassa. Lääkejätteen vähentäminen turhia ja päällekkäisiä lääkityksiä karsimalla olisi myös tärkeää. Teollisuuden lääkepäästöjä pitäisi kontrolloida tiukemmin koko EU:n laajuisesti.

Tutkielman tavoitteena on kuvata ympäristössä yleisesti esiintyviä lääkeainejäämiä sekä niiden vaikutuksia erityisesti vesiekosysteemeihin. Yleisesti maaperästä, pinta- ja pohjavedestä sekä luonnoneläimistä löydettyjä lääkeaineryhmiä ovat ehkäisyvalmisteet, tietyt kipulääkkeet, mikrobilääkkeet sekä masennuslääkkeet (Euroopan komissio, 2019). Tutkielmassa tuodaan esille myös olemassa olevia ja parhaillaan kehitettäviä menetelmiä jäteveden tehokkaampaan puhdistamiseen lääkejäämistä.

## 2 Jäteveden puhdistus

Jätevedenpuhdistamoiden käyttämissä prosesseissa on eroja, mutta yleisimmin Suomessa jätevesien puhdistukseen käytetään biologiskemiallista menetelmää (Vieno, 2014). Tällaista puhdistusmenetelmää käytetään esimerkiksi pääkaupunkiseudulla, missä puhdistusprosessiin kuuluvat mekaaninen, kemiallinen ja biologinen vaihe (Helsingin seudun ympäristöpalvelut – kuntayhtymä [HSY], 2020). Mekaanisessa puhdistuksessa jätevedestä poistetaan kiinteä aines, kuten hiekka ja sekajäte. Kemiallisessa puhdistuksessa saostetaan fosforia lisäämällä jätevetteen ferrosulfaattia, jolloin kiinteä fosfori laskeutuu saostusaltaan pohjalle muodostuvaan lietteeseen. Biologisessa puhdistuksessa jätevetteen johdetaan ilmaa, mikä saa vedessä olevat bakteerit lisääntymään. Tässä niin sanotussa aktiivilietteessä autotrofiset aerobiset bakteerit nitrifioivat ammoniumtyyppiä nitriitiksi ja nitraatiksi (Yang ym., 2015). Prosessissa typen poistuma jätevedestä on yleensä noin 30 %, mutta tehokkaampi poistuma, 60–90 %, saadaan aikaan joidenkin puhdistamoiden käyttämässä mädätysprosessissa, jossa nitraatti denitrifioituu heterotrofisten anaerobisten bakteerien vaikutuksesta, eli pelkistyy edelleen typpikaasuksi (Vieno, 2014; Yang ym., 2015). Tämä prosessi on työläs ja kallis, koska vesi täytyy ohjata erillisiin, hapettomiin tankkeihin (Yang ym., 2015). Viime vuosina on kuitenkin löydetty heterotrofisia aerobisia bakteereja, jotka kykenevät sekä nitrifikaatioon että denitrifikaatioon aerobisissa olosuhteissa, mikä helpottaa prosessia. Korkea typen poistuma indikoi myös muiden haitallisten aineiden poistumaa jätevedestä, mahdollisesti niitä hajottavien bakteerien rikastumisesta tai bakteerien erittämistä entsyymeistä johtuen (Vieno, 2014). Puhdistusprosessissa muodostuva biokaasu käytetään energiantuotantoon, ja kiinteä liete kompostoidaan mullaksi tai siitä tehdään lannoitetta (HSY, 2020; Oulun Vesi, 2020).

Oulun kaupungilla on jätevedenpuhdistamot Yli-lissä ja Taskilassa, joista Taskilan puhdistamo on Pohjois-Suomen suurin. Oulun kaupungin lisäksi siellä käsitellään Iin, Muhoksen ja Utajärven jätevedet. Oulunsalon jätevedet ohjataan puhdistettavaksi Kempeleeseen. Oulun puhdistetut jätevedet lasketaan Perämereen. Puhdistetusta jätevedestä mitataan päivittäin typen ja fosforin pitoisuuksia, ja pitoisuuksille on määritelty puhdistamon ympäristöluvassa sallitut maksimiarvot, lisäksi puhdistustehokkuudelle on asetettu minimivaatimukset. Oulussa vuonna 2017 fosforin puhdistuma jätevedestä oli keskimäärin 90 %, mikä on lupaehdon vaatima vähimmäispuhdistuma. Fosforin keskimääräinen pitoisuus puhdistetussa vedessä oli 0,86 mg/l, mikä ylittää lupaehdon maksimirajan, joka on 0,5 mg/l. Typenpoiston lupaehto on voimassa vain silloin, kun prosessin lämpötila on yli 12 celsiusastetta. Näin ollen vuonna 2017

typenpoiston lupaehto oli voimassa vain heinä-lokakuussa, jolloin typpipitoisuuden keskiarvo oli 23 milligrammaa litrassa ja keskimääräinen puhdistusteho 62 %. Lupaehtojen raja-arvot olivat typpipitoisuudelle korkeintaan 20 milligrammaa litrassa ja puhdistusteholle vähintään 70 %. Koko vuoden keskiarvo typen poistumalle oli vain 37 %. (Oulun Vesi, 2020; Pohjois-Suomen Aluehallintovirasto, 2017).

Biologisen puhdistusprosessin teho on pienempi talvella, koska orgaanisten aineiden biologinen hajoaminen heikentyy veden lämpötilan laskiessa (Vieno ym., 2005). Kylmiin ilmasto-olosuhteisiin kehitellään parhaillaan uusia biologisia puhdistusmenetelmiä, kuten kosteikkoja (Postila & Heiderscheidt, 2020). Kosteikolle istutettujen pajujen havaittiin tutkimuksessa poistavan tehokkaasti ravinteita esikäsitellystä jätevedestä. Suomessa on kehitetty myös muita uudentyyppisiä menetelmiä lääkeaineiden poistamiseksi jätevedestä. Käänteisosmoosimenetelmässä jätevesi suodatetaan membraanin läpi biologisen puhdistuksen jälkeen (Arola ym., 2017). Tällä menetelmällä saadaan nostettua perinteisessä puhdistuksessa huonosti poistuvien lääkeaineiden, kuten diklofenaakin ja karbamatsepiinin, puhdistuma jopa yli 95 prosenttiin. Koronapurkausmenetelmässä vesi ohjataan reaktoriin, jossa siihen johdetaan korkeaenergisiksi sähköpulsseiksi, mikä hapettaa veteen liuenneita yhdisteitä (Ajo ym., 2018).

Uusia menetelmiä jätevedenpuhdistukseen ei olla vielä otettu käyttöön Suomessa. Käyttöönottoa jarruttavat uuden tekniikan korkea hinta ja se, ettei lääkeaineiden poistamiseen vedestä veloiteta lainsäädännössä. Tilannetta voi tulevaisuudessa parantaa uusi EU-lainsäädäntö, johon on tulossa tarkkailuarvot ympäristölle haitallisimmille lääkeaineille, kuten diklofenaakille. Useiden puhdistamoiden ympäristöluvut ovat myös umpeutumassa, mikä mahdollistaa lupaehtojen muuttamisen niin, että uudessa luvassa vaadittaisiin lääkeaineiden pitoisuuksien seuranta. (LUT-yliopisto, 2015).



### 3 Ympäristössä yleisimmin esiintyvät lääkejäämät ja niiden ekologiset vaikutukset

Tässä luvussa esitellään yleisimmin tutkittuja ja jäte- sekä pintavesistä löydettyjä lääkeaineita, niiden esiintyvyyttä jätevedessä ja ympäristössä, sekä esimerkkejä havaituista vaikutuksista eliölajeihin. On huomattava, että monia tässä tutkielmassa lähteinä käytettyjä tutkimuksia lääkeaineiden vaikutuksista eri eliölajeihin ei ole tehty luonnossa, vaan vaikutuksia on tutkittu laboratorio-olosuhteissa altistamalla eliöt tietyille lääkeaineille tarkoituksella. Niistä ei siis voi suoraan päätellä, että kyseiset lääkeaineet olisivat jo aiheuttaneet kyseisille lajeille haittaa niiden luonnollisessa elinympäristössä. Tekstissä käy erikseen ilmi, jos vaikutuksia on tutkittu luonnossa. Vesistöistä löydettyjen lääkeaineiden pitoisuudet ovat tyypillisesti niin pieniä, ettei lääkeaineilla yleensä ole suoraan esimerkiksi tappavaa vaikutusta vesieliöihin (Gunnarsson ym. 2008). Lääkeaineiden vaikutuksille haavoittuvaisimpia ovat sellaiset lajit, joilla on samankaltaisia vaikutuskohteita lääkeaineille kuin ihmisillä, esimerkiksi reseptoreita, joihin lääkeaine kykenee sitoutumaan. Vesistön lääkeainejäämät voivat kuitenkin yksittäisten lajien kautta vaikuttaa kokonaisuun ravintoverkkoihin (Brodin ym. 2013).

Aine	Laskennallisesti arvioitu tuleva määrä jätevedenpuhdistamoille (kg/v)	Mittauksin arvioitu tuleva määrä jätevedenpuhdistamoille (kg/v)	Keskimääräinen puhdistuma (%)
Etinyyliestradioli	0,55		56–80
Estradioli	15,3	29	97
Diklofenaakki	308	895	5
Ibuprofeeni	4 240	8 000	98
Karbamatsepiini	56	165	-5

Taulukko 1: Tiettyjen Suomessa jätevedenpuhdistamoille tulevien lääkeaineiden pitoisuuksia ja niiden keskimääräisiä puhdistumia jäteveden käsittelyprosessissa (Vieno, 2014).

#### 3.1 Sukupuolihormonit

Sukupuolihormoneja ovat estrogeenit eli naishormonit, progестиinit eli keltarauhashormonit ja androgeenit eli mieshormonit (Perheentupa, 2013). Niitä käytetään lääkkeinä muun muassa raskaudenehkäisyyden ja hormonipuutoksiin. Synteettisiä progестиineja ja androgeeneja käytetään myös karjan kasvunestäjinä (Fent, 2015).

Sukupuolihormonit ovat jäteveteen joutuessaan ympäristöriski, koska ne voivat aiheuttaa kaloilla muun muassa sukukypsyyden saavuttamisiän myöhästymistä, sukurauhasten kasvuhäiriöitä ja epämuodostumia, intersukupuolisuutta eli molempien sukupuolien ominaisuuksien ilmenemistä samassa yksilössä, sekä vähentää munien ja siittiöiden tuotantoa (Lange ym., 2011). Esimerkiksi Kanadassa on havaittu intersukupuolisten kalojen suurempaa osuutta populaatiossa jätevedenpuhdistamoiden läheisyydessä verrattuna vesistöihin, joihin ei lasketa puhdistettua jätevettä (Tetreault ym., 2011). Intersukupuolisuutta havaittiin eniten keväällä, luultavasti koska talvisin joen virtaama pienenee, jolloin jokeen tulevan jäteveden osuus joen koko virtaamasta on suuri. Yhdysvalloissa puolestaan tutkittiin (Reyes ym., 2012) sikäläisen karppikalalajin (*Pleuronichthys verticalis*) hormonipitoisuuksia Etelä-Kalifornian rannikolla, jonne lasketaan puhdistettua jätevettä maailman suurimpiin kuuluvista jätevedenpuhdistamoista. Kalojen hormonitasoissa havaittiin vuodenaikaista ja paikallista vaihtelua, mutta vaihtelu ei selittynyt jätevedenpuhdistamoiden sijainnilla. Paikallinen vaihtelu saattoi siis johtua jostain muusta ympäristötekijästä kuin jätevedestä, tai siitä, että meriympäristössä lääkejäämien konsentraatio jää pieneksi, koska ne sekoittuvat paljon suurempaan vesimassaan kuin sisävesissä.

Sveitsiläisessä tutkimuksessa huomattiin (Zhang ym., 2017), että yleisesti käytetyllä aktiivilietemenetelmällä saadaan poistettua jätevedestä 93–100 prosenttia eri sukupuolihormoneista. Kehittyneemmillä menetelmillä, kuten otsonoinnilla ja aktiivihieillä, saatiin hormoneja poistettua vedestä vielä lisää. Sukupuolihormonit voivat kuitenkin pintavesissä haitata kalojen lisääntymiskiertoa jo nanogrammin litrassa, joten puhdistusmenetelmiä tulisi kehittää vieläkin tehokkaammiksi.

### 3.1.1 Estrogeenit

Luonnollisista estrogeeneistä yleisimmin tutkittuja ja ympäristössä havaittuja ovat estroni,  $17\beta$ -estradioli ja estrioli (Liu ym., 2009).  $17\alpha$ -etinyyliestradioli on ehkäisyvalmisteissa käytetty synteettinen estrogeeni, joka hajoaa helposti estradioliksi (Vieno, 2014). Suurimmassa osassa Suomessa markkinoilla olevista yhdistelmäehkäisyvalmisteista estrogeeninä käytetään etinyyliestradiolia, ja vain kahdessa valmisteessa käytetään estradiolia (Duodecim lääketietokanta, 2020).

Suurin osa jäteveden estrogeenisten aineiden jäämistä on ihmisten erittämiä luontaisia ja synteettisiä estrogeeneja (Välitalo ym. 2016). Varsinaisten estrogeenien lisäksi estrogeenisia

vaikutuksia on muun muassa kemiallisilla pehmittimillä ja palonestoaineilla. Estradiolia tulee Suomessa jätevedenpuhdistamoille laskennallisesti arvioituna 15,3 kiloa, mutta mittausten perusteella 29 kiloa vuodessa (Vieno, 2014). Laskennalliset arviot perustuvat lääkkeiden käyttötilastojen tietoihin ja keskimääräiseen virtsaan erittyvän lääkeaineen määrään. Puhdistamoille tulevasta estradiolista arviolta noin 42 prosenttia on erittynyt luontaisesti ihmisistä, loppu on peräisin lääkekäytöstä. Kuten edellisessä kappaleessa mainittiin, etinyyliestradioli hajoaa helposti estradioliksi, joten osa jätevedestä mitatusta estradiolista on peräisin etinyyliestradiolin lääkekäytöstä. Jäteveteen joutuvien estrogeenien määrää voi lisätä myös raskaana olevien naisten suuri määrä nopean väestönkasvun maissa, koska estrogeenin erityis lisääntyy raskauden aikana (Liu ym., 2009). Estradiolista keskimäärin 97 prosenttia saadaan poistettua jätevedestä Suomessa (Vieno, 2014).

Etinyyliestradiolia tulee Suomessa jätevedenpuhdistamoille laskennallisesti arvioituna 0,55 kiloa vuodessa. Etinyyliestradiolin määrää ja puhdistumaa jätevedenpuhdistamoilla ei pystytä arvioimaan mittauksin, koska se hajoaa ympäristössä nopeasti estradioliksi. Etinyyliestradioli tulee jätevetteen täysin lääkevalmisteista, koska se on synteettinen estrogeeni, eikä sitä erity ihmisistä luonnollisesti. (Vieno, 2014)

Puhdistettuun jätevetteen lisätty etinyyliestradioli vähentää koiraspuolisten paksupäämutujen sekundaaristen sukupuoliominaisuuksien kehittymistä, aiheuttaa DNA-vaurioita suku- ja verisoluissa sekä häiritsee immuunijärjestelmän toimintaa (Filby ym., 2007). Isossa-Britanniassa tutkittiin jätevedelle ja erityisesti estrogeeneille altistumisen pitkän aikavälin vaikutuksia luonnon särki-, salakka-, seipi- ja ahvenpopulaatioihin 2000-luvun alusta alkaen (Johnson ja Chen, 2017). Tässä ajassa ei havaittu merkittävää yhteyttä jätevedelle altistumisen ja populaatiokoon välillä, eikä myöskään tilapäinen estrogeenipitoisuuden nousu merkittävästi vaikuttanut näiden lajien populaatiokokoihin. Tästä ei kuitenkaan voi päätellä, etteikö jäteveden lääkejäämillä olisi vaikutusta esimerkiksi akvaattisiin selkärangattomiin. Niiden hormonitoiminta tunnetaan huonosti, eikä ole varmuutta, millä tavalla selkärangaisille tyypilliset hormonit voivat vaikuttaa esimerkiksi nilviäisiin (Tran ym. 2019). Kanadassa puolestaan tutkittiin 2000-luvun alussa, miten etinyyliestradiolin lisääminen veteen vaikuttaa järven ravintoverkkoihin (Kidd ym. 2014). Pikkukalojen, kuten paksupäämudun, populaatiot pienenevät. Mahdollisesti tästä syystä pikkukaloja syövien isojen kalojen määrä pieneni, kun taas pikkukalojen ruokavalioon kuuluvien eläinplanktonin ja selkärangattomien pohjaeläinten määrä kasvoi.

### 3.1.2 Progestiinit

Progestiineihin eli keltarauhashormoneihin kuuluu luonnollinen progesteroni sekä sen synteettiset johdokset, kuten desogestreeli, gestodeeni, levonogestreeli ja dienogesti (Perheentupa, 2013). Progesteronia erittyy naisilla keltarauhasesta ja raskauden aikana istukasta. Luonnollista progesteronia käytetään lääkehoidossa melko vähän, mutta synteettisten progesteronien asema lääkevalmisteina on merkittävä. Vaikka progestiineja käytetään lääkkeinä paljon, niiden esiintymistä ja vaikutuksia vesistöissä on tutkittu vähän (Fent, 2015).

Tšekissä ja Slovakiassa tehdyssä tutkimuksessa (Šauer ym., 2018a) jätevedestä löydettiin ennen puhdistusta yhdeksää eri progestiinia, ja niiden pitoisuudet olivat välillä 0,19–48 ng/L<sup>-1</sup>. Puhdistuksen jälkeen vedessä havaittiin seitsemää eri progestiinia, joiden pitoisuudet olivat välillä 0,11 ja 3,2 ng/L<sup>-1</sup>. Eniten sekä ennen että jälkeen puhdistuksen havaittiin dienogestia, megestroliasetaattia ja progesteronia. Pintavedestä löydettiin vain kahta ainetta, progesteronia ja synteettistä medroksiprogesteronia. Progesteronia löydettiin sekä puhdistuslaitoksen ylä- että alavirrasta, eikä tässä tutkimuksessa suurin osa puhdistuslaitoksista merkittävästi lisännyt pintaveden progesteronipitoisuutta. Toisaalta medroksiprogesteronia löydettiin vain yhden vedenpuhdistamon alueelta, ja sen epäillään olevan peräisin läheisestä sairaalasta. Progesteroni on merkittävin progestiini pintavesissä, koska sitä on löydetty laajasti myös muissa tutkimuksissa (Šauer ym., 2018b). On myös esitetty, että sitä voitaisiin pitää steroidien esiintymisen indikaattorina vesistöissä (Liu ym., 2015).

Progestiineilla on vaikutuksia useisiin vesieliölajeihin. Esimerkiksi laajasti lääkkeenä käytetty dydrogesteroni vaikuttaa seeprakaloilla populaation sukupuolijakaumaan aiheuttamalla koiraskalojen osuuden kasvamista populaatiossa (Shi ym., 2018). Myös laajasti käytetty ja jätevedessä usein havaittu noretisteroni sekä muut progestiinit aiheuttavat moskiittokaloilla naaraiden koirasmaistumista ja maksavaurioita. (Hou ym., 2019). Levonogestreeli häiritsee paksupäämutujen munasolujen kehitystä (Frankel ym., 2017). Progestiinit estävät myös sammakoiden munasolujen kypsymistä ja aiheuttavat naaraissa koirasmaisia piirteitä (Säfhholm ym., 2012).

### 3.1.3 Androgeenit

Androgeeneihin eli mieshormoneihin kuuluvat luonnollinen testosteroni sekä sen synteettiset johdokset, kuten mesteroloni ja stanoloni (Perheentupa, 2013). Androgeeneja käytetään miehillä testosteronin puutoksen hoitoon. Kuten progestiinien, myös androgeenien esiintymistä ja vaikutuksia jätevedessä on tutkittu paljon vähemmän kuin estrogeenien (Bellet ym., 2012).

Suurin osa ympäristöön päätyvistä androgeeneista on luultavasti peräisin luonnollisesta erittymisestä ihmisten virtsaan (Liu ym., 2009). Androgeeneja erittyy ihmisistä yhteensä paljon enemmän kuin estrogeeneja, joten niiden pitoisuus ympäristössä voi olla estrogeeneja suurempi (Bellet ym., 2012). Toisaalta estrogeenien pitoisuutta voi nostaa se, että testosteroni metaboloituu aromataasientsyymien vaikutuksesta estradioliksi, ja jätevedessä olevat kemikaalit voivat lisätä testosteronin metaboliaa (Kusk ym., 2010). Androgeeneja saattaa esiintyä runsaasti myös paperitehtaiden jätevesiä vastaanottavissa pintavesissä, koska niissä on havaittu koiraskalojen suurta osuutta populaatioissa ainakin moskiittokaloilla Yhdysvalloissa (Jenkins ym., 2004) ja kivinilkoilla Ruotsissa (Larsson ym., 2000). Yhdysvaltalaisessa tutkimuksessa (Jenkins ym., 2004) havaittiin, että tietyt mikrobit voivat muuttaa paperitehtaasta peräisin olevia kasvisteroleita androgeeneiksi, mikä selittää havaintoja.

### 3.2 Antibiootit

Erilaisia antimikrobisia lääkeaineita on olemassa satoja (Huovinen 2018). Yleisimpiä käyttöaiheita ovat hengitys- ja virtsatieinfektiot sekä erilaiset ihoinfektiot. Useissa maissa antibiootteja käytetään enemmän eläinlääkintään kuin ihmisten hoitoon, ja eläimillä antibioottien käyttö infektioiden ehkäisyyn on maailmalla yleistä (Szymańska ym., 2019; Karkman ja Virta, 2017). Lääkittyjen eläinten lannan mukana antibiootteja joutuu suoraan maaperään, kun peltoja lannoitetaan (Karkman ja Virta, 2017). Antibiootteja käytetään myös viljeltyjen kasvien sekä kalojen bakteeritautien ehkäisyyn ja hoitoon, jolloin lääkeaineita päätyy suoraan maaperään ja vesistöön (McManus, 2014; Szymańska ym., 2019).

Yksi merkittävä ympäristöön joutuvien antibioottien aiheuttama ongelma on antibiooteille resistenttien mikrobien lisääntyminen, mikä vaikeuttaa infektioiden hoitoa ihmisillä (Karkman ja Virta, 2017). Ympäristöön päätyneet antibiootit aiheuttavat bakteeripopulaatioissa valintapainetta resistenteille bakteereille, mikä lisää niiden suhteellista osuutta populaatioissa.

Antibiootit myös lisäävät bakteerien mutaatiofrekvenssiä, mikä nostaa resistenssiä aiheuttavien geenien syntymisen riskiä. Resistenssigeenit voivat myös siirtyä bakteeriyksilöstä ja -lajista toiseen. Antibiootit ovat ongelmallisia myös siksi, että ne hajoavat elimistössä huonosti ja suurin osa otetusta annoksesta poistuu elimistöstä sellaisenaan (Szymańska ym., 2019). Lisäksi jotkut antibiootit muuttuvat aktiivisiksi vasta elimistössä, ja myös poistuvat aktiivisessa muodossa. Antibioottien hajoaminen on vähäistä myös luonnossa, mikä lisää niiden pysyvyyttä ympäristössä.

Portugalilaisessa tutkimuksessa (Pereira ym., 2017) jokivesistä löydettiin antibiootteja pitoisuuksina 24,8–39,1 ng/L<sup>-1</sup>. Tutkimuksessa havaittuja antibiootteja olivat asitromysiini, klaritromysiini ja erytromysiini. Lääkeaineiden pitoisuudet olivat korkeammat jätevedenpuhdistamoihin nähden alavirrassa verrattuna ylävirtaan, mikä viittaa jätevedenpuhdistamolta tuleviin lääkeainejäämiin. Suomessa mitattiin vuonna 2014 antibioottien pitoisuuksia kolmen jätevedenpuhdistamon tulevassa ja lähtevässä jätevedessä (Kortesmäki ym., 2020). Puhdistamot sijaitsivat Tampereella, Turussa ja Helsingissä. Tutkimuksessa yleisimmin vesinäytteistä löydetty antibioottiryhmä oli sulfonamidit. Näistä eniten löydettiin sulfadiatsiinia, ja sen poistuma puhdistusprosessissa oli keskimäärin 83 %. Kaikilta tutkituilta puhdistamoilta löydettiin myös trimetopriimia ja makrolideja, ja niitä saatiin puhdistettua jätevedestä vain vähän tai ei lainkaan. Trimetopriimin konsentraatio vedessä jopa nousi puhdistusprosessissa, koska se poistuu ihmiselimistöstä glukuronidi-proteiineihin sitoutuneena, ja sidokset voivat hajota puhdistusprosessissa. Beetalaktaamiantibiootteja, kuten penisilliiniä, ei juurikaan löydetty tutkituista vesistä; vain pieniä määriä kloksasilliinia. Beetalaktaamien rakenne hajoaa helposti, minkä vuoksi niitä ei pidetä uhkana ympäristölle. Tetrasykliinejä ei myöskään löydetty tutkimuksessa, luultavasti koska ne sitoutuvat partikkeleihin, kuten sedimenttiin. Vuonna 2007 Suomessa tehdyssä tutkimuksessa (Vieno ym., 2007) jätevedestä saatiin poistettua 84 prosenttia fluorokinoloniantibiootteihin kuuluvista siprofloksasiinista ja 83 prosenttia ofloksasiinista. Tehokkaimpia menetelmiä antibioottien poistoon jätevedestä ovat aktiivihili, käänteisosmoosi ja oksidaatio (Szymańska ym. 2019).

Antibioottien, kuten metronidatsolin ja kloramfenikolin on havaittu pienentävän vesistöjen leväpopulaatioita, mikä vaikuttaa koko ravintoketjuun (Jordan ja Gathergood, 2013). Antibioottien vaikutuksia on tutkittu enemmän maaperän kuin vesistön mikrobistoon (Ding ja He, 2010). Maaperässä ne köyhdyttävät mikrobien, kuten bakteerien ja sienien populaatioita,

mikä vähentää kasveille käyttökelpoisen typen määrää ja siten heikentää kasvien biomassan tuotantoa. Koko ekosysteemi voi kärsiä denitrifikaatioprosessien häiriintymisestä, kun typen luonnollinen kierto heikkenee.

### 3.3 Tulehduskipulääkkeet

Tulehduskipulääkkeiden käyttö on hyvin yleistä (Moilanen ja Kankaanranta, 2013). Niitä käytetään kivun hoitoon ja kuumeen alentamiseen. Tässä työssä keskitytään tulehduskipulääkkeistä erityisesti ibuprofeeniin ja diklofenaakkiin. Ibuprofeeni on yksi Suomen käytetyimmistä lääkeaineista, ja diklofenaakia käytetään yleisimmin kipugeeleissä (Vieno, 2014).

Laskennallinen arvio ibuprofeenin kuormituksesta jätevedenpuhdistamoilla on 4 240 kiloa vuodessa (Vieno, 2014). Mittausten perusteella ibuprofeenia päätyy Suomessa jätevedenpuhdistamoille jopa 8 000 kiloa vuodessa. Ibuprofeenista saadaan puhdistettua jätevedestä suurin osa, keskimäärin 98 prosenttia. Tulehduskipulääkkeiden pitoisuuksien jätevedessä ja pintavedessä on havaittu nousevan isojen tapahtumien, kuten Jyväskylän Neste Oil rallyn aikana, kun kaupungissa oleskelevien ihmisten määrä kasvaa äkillisesti (Lindholm-Lehto ym., 2015).

Diklofenaakia päätyy Suomessa jätevedenpuhdistamoille mittausten perusteella 895 kiloa vuodessa (Vieno, 2014). Laskennallisesti arvioitu kuormitus jätevedenpuhdistamoille on 308 kiloa vuodessa, josta arviolta suurin osa, 211 kiloa, tulee kipugeeleistä. Kipugeelinä käytetystä diklofenaakista suurin osa menee suoraan viemäriin peseytymisen ja vaatteiden mukana, koska vain 6 % lääkeaineesta imeytyy ihon läpi elimistöön. Diklofenaakin poistuma jäteveden puhdistusprosessissa on keskimäärin vain viisi prosenttia. Usein sen määrä on myös korkeampi lähtevässä kuin tulevassa jätevedessä, koska suurin osa diklofenaakista poistuu elimistöstä proteiineihin sitoutuneena, mistä se vapautuu puhdistusprosessissa (Vieno, 2014; Lindholm-Lehto ym., 2015).

Diklofenaakia esiintyy eniten syvässä vedessä, koska veden pintaosissa se hajoaa auringonvalon vaikutuksesta (Bartels ja von Tümpling, 2007). Samasta syystä diklofenaakki hajoaa pohjoisissa ympäristöissä huonommin talvella kuin kesällä, koska veden pintaa peittää lumi ja jää (Vieno ym., 2005).

Useissa tutkimuksissa on havaittu diklofenaakin aiheuttavan lisääntyntä vesikirppujen kuolleisuutta (Lonappan ym., 2016). Sinisimpukoilla on havaittu niiden byssuksen eli

kiinnittymiskuitujen heikentymistä sekä kasvun hidastumista ibuprofeenin ja diklofenaakin vaikutuksesta (Ericson ym. 2010). Intiassa *Gyps*-suvun korppikotkien populaatiot ovat vähentyneet 1990-luvulta lähtien yli 90 %, mikä johtuu diklofenaakin aiheuttamasta munuaisten pettämisestä (Nambirajan ym., 2018). Diklofenaakkia joutuu ympäristöön pääasiassa sillä lääkityn karjan ulosteen kautta. Vaikka diklofenaakin käyttö eläinlääkinnässä kiellettiin Intiassa vuonna 2006, sitä on tutkimuksissa löydetty yhä korppikotkien elimistöstä, koska kieltoa rikotaan yleisesti.

#### 3.4 Karbamatsepiini ja bentsodiatsepiinit

Karbamatsepiinia käytetään epilepsian, hermokivun ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoitoon (Pesonen, 2013). Sitä päätyy Suomessa jätevedenpuhdistamoille laskennallisesti arvioituna 56 kiloa, mutta mittausten perusteella 165 kiloa vuodessa, ja keskimääräinen poistuma puhdistusprosessissa on -5 prosenttia (Vieno, 2014). Negatiivinen puhdistuma johtuu siitä, että suurin osa karbamatsepiinista poistuu elimistöstä proteiineihin sitoutuneena, ja kun sidokset katkeavat puhdistusprosessissa, vapaan lääkeaineen pitoisuus vedessä nousee. Myös uudemmassa tutkimuksessa (Kortesmäki ym. 2020) havaittiin karbamatsepiinin negatiivista puhdistumaa. Karbamatsepiini on hankala poistaa jätevedestä muun muassa sen pysyvän rakenteen ja heikon biohajoavuuden vuoksi (Lindholm-Lehto ym., 2015). Itämerestä on löydetty karbamatsepiinia sekä rannikolta, etenkin suurten kaupunkien edustoilta, että avomereltä (Björlenius ym., 2018).

Karbamatsepiini vaikuttaa kielteisesti *Daphnia magna* -vesikirppuihin (Tian ym. 2019). Laji on tärkeä osa vesiekosysteemien ravintoverkkoa, joten sillä voidaan hyvin tutkia karbamatsepiinin myrkyllistä vaikutusta vesiekosysteemiin. Karbamatsepiini häiritsee vesikirppujen lisääntymistä ja pienentää niiden ruumiinkokoa. Karbamatsepiinin on myös havaittu lisäävän *Schmidtea mediterranea* -laakamadon liikkuvuutta, mikä saattaa altistaa sitä predaatiolle (Ofoegbu ym. 2019). Karbamatsepiini vaikuttaa jo pieninä, vesistöissäkin esiintyvänä pitoisuuksina, nuorten lohien hormonitoimintaan (Hampel ym., 2014). Tutkimuksessa ei kuitenkaan selvinnyt, miten vaikutus näkyy lohissa käytännössä.

Yhdysvaltalaisessa tutkimuksessa (Benotti ym. 2009) karbamatsepiinia löydettiin juomavedestä, kun puhdistusmenetelmänä oli käytetty kloorausta, mutta ei silloin, kun vesi oli puhdistettu otsonoimalla. Otsonointi on tehokas menetelmä karbamatsepiinin



poistamiseen jätevedestä, kun taas kloorauksen puhdistustehokkuutta rajoittaa sen voimakas riippuvuus veden pH-arvosta.

Bentsodiatsepiinit ovat yleisesti käytettyjä mielialalääkkeitä (Fick ym. 2017). Niiden poistaminen jätevedestä on karbamatsepiinin tapaan haasteellista heikon biohajoavuuden vuoksi. Esimerkiksi oksatsepaami voi varastoitua järven pohjasedimenttiin vuosikymmeniksi (Klaminder ym. 2015). Matala veden lämpötila sekä auringonvalon väheneminen esimerkiksi jääpeitteen tai veden korkean orgaanisen aineen konsentraation vuoksi vähentää oksatsepaamin hajoamista entisestään. Oksatsepaamin on havaittu myös bioakkumuloituvan ahvenen kudoksiin (Brodin ym. 2013). Eurooppalaisten jokien vesistä on löydetty matalina pitoisuuksina useita bentsodiatsepiineja (Fick ym. 2017).

Oksatsepaamin on havaittu lisäävän ahventen aktiivisuutta ja vähentävän niiden sosiaalisuutta (Brodin ym. 2013). Se saa ahvenet myös syömään enemmän, mikä voi vaikuttaa koko ravintoverkkoon, kun eläinplanktonin määrä vähenee. Eläinplanktonin määrä puolestaan vaikuttaa ekosysteemin alkutuotantoon säätelämällä levien määrää.

Diatsepaamin on puolestaan havaittu vaikuttavan pohjoisamerikkalaisen *Elliptio complanata* -simpukkalajin hermoston välittäjäaineenvaihduntaan (Gagné ym. 2010).

#### 4 Pohdinta

Lääkeaineiden joutuminen ympäristöön on merkittävä ongelma, joka kasvaa väestönkasvun, ihmisten vaurastumisen ja lääketieteen kehityksen aiheuttaman lääkkeiden käytön lisääntymisen seurauksena. Lääkekehittelyssä tulisi ottaa huomioon lääkkeen koko elinkaaren vaikutukset niin lääkkeiden käyttäjiin kuin ympäristöönkin, koska lääkeaineita voi joutua ympäristöön elinkaaren jokaisessa vaiheessa: valmistuksessa, käytössä ja hävittämisessä. Yleisesti lääkkeitä puhuttaessa tunnutaan keskittyttävän tehoon ja turvallisuuteen, ja ne ovat myös tärkeimmät kriteerit uuden lääkeaineen myyntiluvan hyväksymiselle. Turvallisuusvaatimukseen sisältyy kuitenkin vain käyttöturvallisuus, eikä Suomen lainsäädännössä ympäristövaikutusten tarkastelua vaadita kuin eläinlääkkeiden kohdalla (Läkelaki 4:21.2 §). Lääkeaineiden tuotanto vaatii kuitenkin ympäristöluvan (YSL, Liite 1).

Lääkkeiden määrääjiä ja käyttäjiä voisi nykyistä enemmän tiedottaa lääkeaineiden ympäristövaikutuksista. Tuskin kovin moni tietää esimerkiksi diklofenaakin ongelmallisuudesta, huolimatta sen käytön laajuudesta. Terveystieteiden ammattilaisille tarkoitetuissa tietokannoissa voisi olla tietoa myös lääkeaineiden ympäristövaikutuksista. Lisäksi koulujen ympäristökasvatuksessa voisi ottaa huomioon tämänkin näkökulman ja keskustella lääkkeiden oikeaoppisesta hävittämisestä. Myös apteekkien on tärkeää opastaa asiakkaitaan lääkkeiden hävittämisessä.

Tutkielmassani paljon lähteenä käyttämässäni Vienon raportissa Suomen jätevedenpuhdistamoista huomiota herättävää oli se, kuinka paljon mitattuja arvioita pienempiä laskennalliset arviot lääkejäämien määrästä jätevedessä olivat. Kun laskennalliset arviot tehdään sen perusteella, kuinka paljon tiettyä lääkeainetta myydään ja kuinka suuri osa siitä päätyy käytön jälkeen virtsan mukana viemäriin, herää kysymys, voisiko laskennallisen arvion ja havaitun määrän erotusta selittää osan lääkeaineesta päätyminen suoraan jäteveeseen, kulkematta ihmiselimistön kautta? Toisin sanoen, kuinka paljon lääkkeitä heitetään viemäriin? En löytänyt aiheesta tutkimuksia, mutta omassa työssäni apteekki-farmaseuttina olen huomannut, että melko usein ihmisten tietämyksessä lääkkeiden lajittelusta on isoja puutteita. Yleisimmin lääkejätteet heitetään jäteastiaan pakkauksineen, vaikka pakkaukset tulisi lajitella erikseen. Apteekkiin tuodaan usein myös sellaista jätettä, minkä kierrätys ei kuulu apteekille. Kipugeelien ongelmana on se, että niistä suurin osa valuu väistämättä suoraan iholta ja vaatteiden kautta viemäriin. Ibuprofeenistakin on vastikään

tullut markkinoille kipegeeli, joten sen aiheuttamaa kuormitusta jätevedenpuhdistamoille ei ole vielä arvioitu.

Tärkeintä olisi ottaa käyttöön sellaisia jätevedenpuhdistusmenetelmiä, että vedestä saataisiin poistettua lääkkeitä nykyistä enemmän. Kun teknologia tähän on kuitenkin jo olemassa, tarvitaan enää lainsäädännöllinen velvoite ja aineiden pitoisuuksille raja-arvot, jotta jätevesien käsittelystä vastaavat tahot, kuten kunnat, saataisiin investoimaan jäteveden parempaan puhdistamiseen. Tämä tosin nostaisi kuluttajien maksamaa jätevesimaksua arviolta viisi prosenttia (Nystén ym., 2019). Lääkkeiden käyttöä tai valmistusta ei kuitenkaan ole tarkoituksenmukaista rajoittaa ainoastaan ympäristösyiden vuoksi, jos lääkkeestä saatava kansanterveydellinen hyöty on merkittävä. Lääkkeiden käytön rajoituksissa tulisi keskittyä rajoittamaan turhaa ja ylimääräistä lääkintää erityisesti antibioottien kohdalla. Antibioottien käyttöä pitäisi vähentää paitsi ympäristöriskien, myös resistenssiongelmienvuoksi.

Löytämistäni tutkimuksista sai sellaisen kuvan, että lääkeaineiden vaikutuksia on tutkittu vesieliöistä eniten kaloihin, ja vähemmän muihin trofiatasoihin, kuten selkärangattomiin ja mikrobeihin. Suorat vaikutukset näihin vaikuttavat verrattain vähäisiltä; vaikutukset tulevat lähinnä ravintoverkkojen muutoksista kalojen määrän vähentyessä. Oli yllättävää, että esimerkiksi kanadalaistutkimuksessa (Kidd ym. 2014) estrogeenin lisäämisellä järveen ei vaikuttanut olevan haitallista vaikutusta planktoniin ja selkärangattomiin, joiden määrä lisääntyi tutkimuksen aikana. Jos lääkeaineet vaikuttavat haitallisesti vain tiettyihin kalalajeihin, niin niitä ylempät trofiatasot kärsivät, kun taas alemmat hyötyvät. Lääkeaineiden vaikutuksia ekosysteemiprosesseihin, esimerkiksi orgaanisen aineksen hajotukseen tai rehevöitymiseen, pitäisi tutkia vielä tarkemmin.

## 6 Lähteet

- Ajo, P., Preis, S., Vornamo, T., Mänttari, M., Kallioinen, M., Louhi-Kultanen, M. (2018). Hospital wastewater treatment with pilot-scale pulsed corona discharge for removal of pharmaceutical residues. *Journal of Environmental Chemical Engineering* 6(2), 1569-1577. <https://doi.org/10.1016/j.jece.2018.02.007>
- Arola, K., Hatakka, H., Mänttari, M., Kallioinen, M. (2017). Novel process concept alternatives for improved removal of micropollutants in wastewater treatment. *Separation and Purification Technology* 186, 333-341. <https://doi.org/10.1016/j.seppur.2017.06.019>
- Bartels, P., von Tümpling, W. Jr. (2007). Solar radiation influence on the decomposition process of diclofenac in surface waters. *Science of the Total Environment* 374(1), 143-155. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2006.11.039>
- Bellet, V., Hernandez-Raquet, G., Dagnino, S., Seree, L., Pardon, P., Bancon-Montiny, C., Fenet, H., ... Balaguer, P. (2012). Occurrence of androgens in sewage treatment plants influents is associated with antagonist activities on other steroid receptors. *Water Research* 46(6), 1912-1922. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2012.01.013>
- Benotti, M. J., Trenholm, R. A., Vanderford, B. J., Holady, J. C., Stanford, B. D., Snyder, S. A. (2009). Pharmaceuticals and Endocrine Disrupting Compounds in U.S. Drinking Water. *Environmental Science and Technology* 43(3), 597-603. <https://doi.org/10.1021/es801845a>
- Björlenius, B., Ripszám, M., Haglund, P., Lindberg, R. H., Tysklind, M., Fick, J. (2018). Pharmaceutical residues are widespread in Baltic Sea coastal and offshore waters – Screening for pharmaceuticals and modelling of environmental concentrations of carbamazepine. *Science of The Total Environment* 633, 1496-1509. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.03.276>
- Brodin, T., Fick, J., Jonsson, M., Klaminder, J., (2013). Dilute Concentrations of a Psychiatric Drug Alter Behavior of Fish from Natural Populations. *Science* 339(6121), 814-815. <https://doi.org/10.1126/science.1226850>
- Ding, C., He, J. (2010). Effect of antibiotics in the environment on microbial populations. *Applied Microbiology and Biotechnology* 87(3), 925-941. <https://doi.org/10.1007/s00253-010-2649-5>

Duodecim lääketietokanta. Haettu 24.11.2020 [www.terveysportti.fi](http://www.terveysportti.fi)

Ericson, H., Thorsén, G., Kumblad, L. (2010). Physiological effects of diclofenac, ibuprofen and propranolol on Baltic Sea blue mussels. *Aquatic Toxicology* 99(2), 223–231. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2010.04.017>

Euroopan komissio (2019). Komission tiedonanto Euroopan parlamentille, neuvostolle ja Euroopan talous- ja sosiaalikomitealle: Euroopan unionin strateginen lähestymistapa ympäristössä oleviin lääkeaineisiin. Bryssel: Euroopan komissio. Haettu lähteestä <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FI/TXT/PDF/?uri=CELEX:52019DC0128&from=EN>

Fent, K. (2015). Progestins as endocrine disrupters in aquatic ecosystems: Concentrations, effects and risk assessment. *Environment International* 84, 115-130. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2015.06.012>

Fick, J., Brodin, T., Heynen, M., Klaminder, J., Jonsson, M., Grabicova, K., Randak, T., Grabic, R., ... Loos, R. (2017). Screening of benzodiazepines in thirty European rivers. *Chemosphere* 176, 324-332 <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.02.126>

Filby, A. L., Neuparth, T., Thorpe, K. L., Owen, R., Galloway, T. S., Tyler, C. R. (2007). Health Impacts of Estrogens in the Environment, Considering Complex Mixture Effects. *Environmental Health Perspectives* 115(12). 1704-1710. <http://doi.org/10.1289/ehp.10443>

Fortum Oyj (2017). Ekokem on nyt Fortum. Haettu lähteestä <https://www.fortum.fi/media/2017/04/ekokem-nyt-fortum>

Frankel, T., Yokos, L., Frankel, J. (2017). Exposure effects of levonorgestrel on oogenesis in the fathead minnow (*Pimephales promelas*). *Environmental Toxicology and Chemistry* 36(12), 3299-3304. <https://doi.org/10.1002/etc.3906>

Gagné, F., André, C., Gélinas, M. (2010). Neurochemical effects of benzodiazepine and morphine on freshwater mussels. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology* 152(2), 207-214). <https://doi-org/10.1016/j.cbpc.2010.04.007>

Gunnarsson, L., Jauhiainen, A., Kristiansson, E., Nerman, O., Larsson, D. G. J. (2008). Evolutionary Conservation of Human Drug Targets in Organisms used for Environmental Risk Assessments. *Environmental Science and Technology* 42(15), 5807-5813. <https://doi.org/10.1021/es8005173>

Hampel, M., Bron, J. E., Taggart, J. B., Leaver, M. J. (2014). The antidepressant drug carbamazepine induces differential transcriptome expression in the brain of Atlantic salmon, *Salmo salar*. *Aquatic Toxicology* 151, 114–123.

<https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2013.12.018>

Helsingin seudun ympäristöpalvelut –kuntayhtymä: Näin vesihuolto toimii. Haettu 25.11.2020 <https://www.hsy.fi/vesi-ja-viemarit/nain-vesihuolto-toimii/>

Hou, L., Chen, S., Chen, H., Ying, G., Chen, D., Liu, J., Liang, Y., ... Xie, L. (2019). Rapid masculinization and effects on the liver of female western mosquitofish (*Gambusia affinis*) by norethindrone. *Chemosphere* 216, 94–102.

<https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.10.130>

Huovinen, P. (2018). Mikrobilääkkeiden käytön ekologia. *Lääkärin käsikirja*. Artikkelin tunnus: ykt00030 (001.015). [www.terveysportti.fi](http://www.terveysportti.fi)

Hyvönen, L. (2016). Pillerin matka keräysastiasta kaukolämpöverkkoon. *sic! 3/2016*. Haettu lähteestä [https://sic.fimea.fi/arkisto/2016/3\\_2016/luonto-ja-laake/pillerin-matka-keraysastiasta-kaukolampoverkkoon](https://sic.fimea.fi/arkisto/2016/3_2016/luonto-ja-laake/pillerin-matka-keraysastiasta-kaukolampoverkkoon)

Jenkins, R. L., Wilson, E. M., Angus, R. A., Howell, W. M., Kirk, M., Moore, R., Nance, M., Brown, A. (2004). Production of Androgens by Microbial Transformation of Progesterone in Vitro: A Model for Androgen Production in Rivers Receiving Paper Mill Effluent. *Environmental Health Perspectives* 112(15). <https://doi.org/10.1289/ehp.7161>

Jjemba, P. K. (2008). *Pharma-Ecology: The Occurrence and Fate of Pharmaceuticals and Personal Care Products in the Environment*. (s. 212) Hoboken, N.J.: Wiley. Haettu lähteestä <http://search.ebscohost.com.pc124152.oulu.fi:8080/login.aspx?direct=true&db=nlebk&AN=248404&site=ehost-live>

Johnson, A. C., Chen., Y. (2017). Does exposure to domestic wastewater effluent (including steroid estrogens) harm fish populations in the UK? *Science of the total environment* 589, 89–96. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.02.142>

Jordan, A., Gathergood, N. (2013). Designing Safer and Greener Antibiotics. *Antibiotics* 2(3), 419–438. <http://doi.org/10.3390/antibiotics2030419>

Karkman, A., Virta, M. (2017). Ympäristön vaikutus mikrobilääkeresistenssiin. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim* 133(24), 2357–2363. Artikkelin tunnus: duo14077 (014.077).

Kidd, K. A., Paterson, M. J., Rennie, M. D., Podemski, C. L., Findlay, D. L., Blanchfield, P. J., Liber, K. (2014). Direct and indirect responses of a freshwater food web to a potent synthetic oestrogen. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 369(1656), 20130578. <https://doi.org/10.1098/rstb.2013.0578>

Klaminder, J., Brodin, T., Sundelin, A., Anderson, N. J., Fahlman, J., Jonsson, M., Fick, J. (2015). Long-Term Persistence of an Anxiolytic Drug (Oxazepam) in a Large Freshwater Lake. *Environmental Science and Technology* 49(17), 10406-10412. <https://doi.org/10.1021/acs.est.5b01968>

Kortesmäki, E., Östman, J. R., Meierjohann, A., Brozinski, J-M., Eklund, P., Kronberg, L. (2020). Occurrence of Antibiotics in Influent and Effluent from 3 Major Wastewater-Treatment Plants in Finland. *Environmental Toxicology* 39(9), 1774-1789. <https://doi-org/10.1002/etc.4805>

Kusk, K. O., Krüger, T., Long, M., Taxvig, C., Lykkesfeldt, A. E., Frederiksen, H., Andersson, A-M., ... Bonefeld-Jørgensen, E. C. (2010). Endocrine potency of wastewater: Contents of endocrine disrupting chemicals and effects measured by in vivo and in vitro assays. *Environmental Toxicology and Chemistry* 30(2), 413-426. <http://doi.org/10.1002/etc.385>

Lange, A., Gregory, C. P., Hamilton, P. B., Iguchi, T., Tyler, C. R., (2011). Implications of Persistent Exposure to Treated Wastewater Effluent for Breeding in Wild Roach (*Rutilus rutilus*) Populations. *Environmental Science and Technology* 45(4), 1673-1679. <https://doi.org/10.1021/es103232q>

Larsson, D. G. J., Hällman, H., Förlin, L. (2000). More male fish embryos near a pulp mill. *Environmental Toxicology and Chemistry* 19(12), 2911-2917. <https://doi.org/10.1002/etc.5620191210>

Lindholm-Lehto, P. C., Ahkola, H. S. J., Knuutinen, J. S., Herve, S. H. (2015). Occurrence of pharmaceuticals in municipal wastewater, in the recipient water, and sedimented particles of northern Lake Päijänne. *Environmental Science and Pollution Research* 22(21), 17209-17223. <http://doi.org/10.1007/s11356-015-4908-6>

Liu, Z., Kanjo, Y., Mizutani, S. (2009). Urinary excretion rates of natural estrogens and androgens from humans, and their occurrence and fate in the environment: A review. *Science of The Total Environment* 407(18). 4975-4985.

<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2009.06.001>

Liu, S., Chen, H., Zhou, G-J., Liu, S-S., Yue, W-Z., Yu, S., Sun., K-F., Cheng, H., Ying, G-G., Xu, X-R., (2015). Occurrence, source analysis and risk assessment of androgens, glucocorticoids and progestagens in the Hailing Bay region, South China Sea. *Science of The Total Environment* 536, 99-107. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.07.028>

Lonappan, L., Brar, S. K., Das, R. K., Verma, M., Surampalli, R. Y. (2016). Diclofenac and its transformation products: Environmental occurrence and toxicity - A review. *Environment International* 96, 127-138. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.09.014>

LUT-yliopisto (2015). Lääkeainejäämät voidaan poistaa jätevedestä yli 95 prosenttisesti. Haettu lähteestä [https://www.lut.fi/uutiset/-/asset\\_publisher/h33vOeufOQWn/content/laakeainejaamat-voidaan-poistaa-jatevedesta-yli-95-prosenttisesti](https://www.lut.fi/uutiset/-/asset_publisher/h33vOeufOQWn/content/laakeainejaamat-voidaan-poistaa-jatevedesta-yli-95-prosenttisesti)

Läkelaki 10.4.1987/395.

McManus, P. S. (2014). Does a drop in the bucket make a splash? Assessing the impact of antibiotic use on plants. *Current Opinion in Microbiology* 19, 76-82. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2014.05.013>

Mlunguza, N. Y., Ncube, S., Mahlambi, P. N., Chimuka, L., Madikizela, L. M. (2019). Adsorbents and removal strategies of non-steroidal anti-inflammatory drugs from contaminated water bodies. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 7(3). <https://doi.org/10.1016/j.jece.2019.103142>

Moilanen, E., Kankaanranta, H. (2013). Eikosanoidit ja tulehduskipulääkkeet. Teoksessa Koulu, M., Mervaala, E. (toim.), *Farmakologia ja toksikologia* (s. 322), 9. painos. Kuopio: Medicina.

Nambirajan, K., Muralidharan, S., Roy, A. A., Manonmani, S. (2018). Residues of Diclofenac in Tissues of Vultures in India: A Post-ban Scenario. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 74, 292-297. <https://doi.org/10.1007/s00244-017-0480-z>



Nystén, T., Äystö, L., Laitinen, J., Mehtonen, J., Alhola, K., Leppänen, M., ... Teräsalmi, E. (2019). Ympäristöön päätyvää lääkekuormaa voidaan vähentää. Suomen ympäristökeskus. Haettu lähteestä [https://helda.helsinki.fi/bitstream/handle/10138/301742/SYKE\\_PolicyBrief\\_2019-05-17\\_Ympariston-laakekuorma\\_screen.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://helda.helsinki.fi/bitstream/handle/10138/301742/SYKE_PolicyBrief_2019-05-17_Ympariston-laakekuorma_screen.pdf?sequence=1&isAllowed=y)

OECD (2019). Pharmaceutical consumption. Health at a Glance 2019: OECD Indicators. OECD Publishing, Pariisi. <https://doi.org/10.1787/43146d4b-en>

Ofoegbu, P. U., Lourenço, J., Mendo, S., Soares, A. M. V. M., Pestana, J. L. T. (2019). Effects of low concentrations of psychiatric drugs (carbamazepine and fluoxetine) on the freshwater planarian, *Schmidtea mediterranea*. *Chemosphere* 217, 542–549. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.10.198>

Oulun Vesi: Jätevedenpuhdistus. <http://www.oulunvesi.fi/puhdistustulokset> Haettu 25.11.2020

Pereira, A. M. P. T., Silva, L. J. G., Laranjeiro, C. S. M., Meisel, L. M., Lino, C. M., Pena, A. (2017). Human pharmaceuticals in Portuguese rivers: The impact of water scarcity in the environmental risk. *Science of the Total Environment* 609, 1182-1191. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.07.200>

Perheentupa, A. (2013). Gonadotropiinit ja sukupuolihormonit ja niiden vastavaikuttajat. Teoksessa Koulu, M., Mervaala, E. (toim.), *Farmakologia ja toksikologia* (s. 748–769), 9. painos. Kuopio: Medicina.

Pesonen, U. (2013). Epilepsialäkkeet. Teoksessa Teoksessa Koulu, M., Mervaala, E. (toim.), *Farmakologia ja toksikologia* (s. 478), 9. painos. Kuopio: Medicina.

Pohjois-Suomen Aluehallintovirasto (2017). Taskilan jätevedenpuhdistamon ympäristölupa, Oulu. Haettu lähteestä <https://ylupa.avi.fi/fi-FI/asia/891454>

Postila, H., Heiderscheidt, E. (2020). Function and biomass production of willow wetlands applied in the polishing phase of sewage treatment in cold climate conditions. *Science of The Total Environment* 727, 138620. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.138620>

Reyes, J. A., Vidal-Dorsch, D. E., Schlenk, D., Bay, S. M., Armstrong, J. L., Gully, J. R., Cash, C., ... Kelley, K. M. (2012). Evaluation of reproductive endocrine status in hornyhead turbot sampled

from Southern California's urbanized coastal environments. *Environmental Toxicology and Chemistry* 31(12), 2689-2700. <https://doi.org/10.1002/etc.2008>

Šauer, P., Stará, A., Golovko, O., Valentová, O., Bořík, A., Grabic, R., Kroupová, H. K. (2018a). Two synthetic progestins and natural progesterone are responsible for most of the progestagenic activities in municipal wastewater treatment plant effluents in the Czech and Slovak republics. *Water Research* 137(15), 64-71. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2018.02.065>

Šauer, P., Bořík, A., Golovko, O., Grabic, R., Staňová, A. V., Valentová, O., Stará, A., Šandová, M., Kroupová, H. K. (2018b). Do progestins contribute to (anti-)androgenic activities in aquatic environments? *Environmental pollution* 242, 417-425. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.06.104>

Shi, W-J., Jiang, Y-X., Huang, G-Y., Zhao, J-L., Zhang, J-N., Liu, Y-S., Xie, L-T., Ying, G-G. (2018). Dihydroprogesterone Causes Male Bias and Accelerates Sperm Maturation in Zebrafish (*Danio rerio*). *Environmental Science and Technology* 52(15), 8903-8911. <https://doi.org/10.1021/acs.est.8b02556>

Szymańska, U., Wiergowski, M., Sołtyszewski, I., Jarosław, K., Wiergowska, G., Woźniak, M. K. (2019). Presence of antibiotics in the aquatic environment in Europe and their analytical monitoring: Recent trends and perspectives. *Microchemical Journal* 147, 729-740. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2019.04.003>

Säfholm, M., Norder, A., Fick, J., Berg, C. (2012). Disrupted Oogenesis in the Frog *Xenopus tropicalis* after Exposure to Environmental Progestin Concentrations. *Biology of reproduction*, 86(4). <https://doi.org/10.1095/biolreprod.111.097378>

Tetreault, G. R., Bennett, C. J., Shires, K., Knight, B., Servos, M. R., McMaster, M. E. (2011). Intersex and reproductive impairment of wild fish exposed to multiple municipal wastewater discharges. *Aquatic Toxicology* 104(3-4), 278-290. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2011.05.008>

Tian, Y., Xia, X., Wang, J., Zhu, L., Wang, J., Zhang, F., Ahmad, Z. (2019). Chronic Toxicological Effects of Carbamazepine on *Daphnia magna* Straus: Effects on Reproduction Traits, Body Length, and Intrinsic Growth. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* 103, 723-728. <https://doi-org/10.1007/s00128-019-02715-w>

Tran, T. K. A., Yu, R. M. K., Islam, R., Nguyen, T. H. T., Bui, T. L. H., Kong, R. Y. C., O'Connor, W. A., ... MacFarlane, G. R. (2019). The utility of vitellogenin as a biomarker of estrogenic endocrine disrupting chemicals in molluscs. *Environmental Pollution* 248, 1067-1078. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.02.056>

Vieno, N., Tuhkanen, T., Kronberg, L. (2005). Seasonal Variation in the Occurrence of Pharmaceuticals in Effluents from a Sewage Treatment Plant and in the Recipient Water. *Environmental Science and Technology* 39(21), 8220-8226. <http://doi.org/10.1021/es051124k>

Vieno, N., Tuhkanen, T., Kronberg, L. (2007). Elimination of pharmaceuticals in sewage treatment plants in Finland. *Water Research* 41(5), 1001–1012. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2006.12.017>

Vieno, N. (2014). Haitalliset Aineet Jätevedenpuhdistamoilla – Hankkeen Loppuraportti. Vesilaitosyhdistys. Helsinki. Haettu lähteestä [https://www.vvy.fi/site/assets/files/1617/haitalliset\\_aineen\\_jatevedenpuhdistamoilla - hankkeen\\_loppuraportti.pdf](https://www.vvy.fi/site/assets/files/1617/haitalliset_aineen_jatevedenpuhdistamoilla_-_hankkeen_loppuraportti.pdf)

Välitalo, P., Perkola, N., Seiler, T., Sillanpää, M., Kuckelkorn, J., Mikola, A., Hollert, H., Schultz, E. (2016). Estrogenic activity in Finnish municipal wastewater effluents. *Water Research*, 88, 740-749. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2015.10.056>

Yang, L., Ren, Y-X., Liang, X., Zhao, S-Q., Wang, J-P., Xia, Z-H. (2015). Nitrogen removal characteristics of a heterotrophic nitrifier *Acinetobacter junii* YB and its potential application for the treatment of high-strength nitrogenous wastewater. *Bioresource Technology* 193, 227-233. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2015.05.075>

Ympäristönsuojelulaki 27.6.2014/527.

Zhang, K., Zhao, Y., Fent, K. (2017). Occurrence and Ecotoxicological Effects of Free, Conjugated, and Halogenated Steroids Including 17 $\alpha$ -Hydroxypregnanolone and Pregnanediol in Swiss Wastewater and Surface Water. *Environmental Science and Technology* 51(11), 6498-6506. <https://doi.org/10.1021/acs.est.7b01231>